

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):



- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

AA

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/13489
A61K		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	17. April 1997 (17.04.97)
(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/DE96/01876	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KG, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum:	27. September 1996 (27.09.96)		
(30) Prioritätsdaten:	29. September 1995 (29.09.95) DE 22. März 1996 (22.03.96) DE 14. Mai 1996 (14.05.96) DE		
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO. [DE/DE]; Willmar Schwabe-Strasse 4, D-76227 Karlsruhe (DE).	Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.		
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ERDELMEIER, Clemens [DE/DE]; Glogauer Strasse 32, D-76139 Karlsruhe (DE). GRETLEIN, Eckhart [DE/DE]; Bruchwiesen 13, D-76327 Pfinztal (DE). LANG, Friedrich [DE/DE]; Berwartsteinstrasse 20, D-76767 Hagenbach (DE). OSCHMANN, Rainer [DE/DE]; An den Thoräckern 57 a, D-76829 Landau (DE).			
(74) Anwälte: VOSSIUS, Volker usw.; Holbeinstrasse 5, D-81679 München (DE).			

(54) Title: STABLE EXTRACT OF HYPERICUM PERFORATUM L., PROCESS FOR PREPARING THE SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(54) Bezeichnung: STABILER EXTRAKT AUS HYPERICUM PERFORATUM L., VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG UND PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN

(57) Abstract

An extract of Hypericum perforatum L. contains at least 2 % hyperforin and remains stable for at least 12 months.

(57) Zusammenfassung

Beschrieben ist ein Extrakt aus Hypericum perforatum L. mit einem Gehalt von mindestens 2 % Hyperforin, der mindestens 12 Monate stabil ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estonia	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Stabiler Extrakt aus Hypericum perforatum L., Verfahren zu seiner
Herstellung und pharmazeutische Zubereitungen

5

Durch pharmakologische und klinische Versuche ist belegt, daß Extrakte aus Johanniskraut (Hypericumextrakte) bei depressiven Verstimmungszuständen bis hin zu mittelschweren Depressionen mit Erfolg eingesetzt werden können. Die milde antidepressive Gesamtwirkung 10 konnte jedoch noch nicht eindeutig einem oder mehreren Inhaltsstoffen zugeordnet werden; vgl. J. Hölzl, S. Sattler und H. Schütt, Johanniskraut: eine Alternative zu synthetischen Antidepressiva, *Pharmazeutische Zeitung* Nr. 46, 139. Jahrgang, 17. November 1994, 3959-3977. Allerdings gibt es gerade in neuester Zeit verstärkt Hinweise, daß zur Erzielung der Wirksamkeit Hyperforin wesentlich beiträgt (EP-A-0 599 307).

15

Die Arzneidroge besteht aus den oberirdischen Teilen von *Hypericum perforatum* L. Die Inhaltsstoffe von *Hypericum perforatum* L. sind unter anderem Hypericin und Hyperforin; vgl. J. Hölzl et al., a.a.O.

20

Die Herstellung von Hypericumextrakten mit angereichertem Hypericin-Gehalt ist in der DE-PS 1 569 849 sowie von S. Niesel und H. Schilcher in *Arch. Pharm.*, Bd. 323 (1990), 755 beschrieben.

25

Aus der Arbeit von R. Berghöfer und J. Hölzl, *Deutsche Apothekerzeitung*, Bd. 126, Nr. 47

(1986), Seiten 2569 - 2573, ist bekannt, daß Hyperforin in Extrakten aus gelagerter Droge bereits nach einer Woche völlig abgebaut ist, während es im Frischpflanzenextrakt stabiler sein soll. Die Verfasser vermuten, daß Frischpflanzen einen Stabilisator für Hyperforin enthalten.

J. Hölzl et al., *Planta Med.*, Bd. 55 (1989), Seiten 601 - 602, berichten über Hypericumöl und einen vermuteten Zusammenhang zwischen der Hypericinkonzentration und der Peroxidzahl (POZ).

30

Dem Sonnenlicht ausgesetzte Hypericumölpräparate zeigen unterschiedliche Peroxidzahlen. Nach J. Hölzl et al. besteht aber kein Zusammenhang zwischen dem POZ-Wert und der Hypericinkonzentration.

Über die Stabilität von Hypericumöl berichten P. Maisenbacher und K.-A. Kovar in *Planta Med.*, Bd. 58 (1992), Seiten 351 - 354. Dieses Öl enthielt auch Hyperforin, das innerhalb weniger Wochen zersetzt war.

5

Aus der EP-A-0 599 307 (entspricht DE-OS 4 239 959) sind Hypericumextrakte und Verfahren zu ihrer Herstellung bekannt, die möglichst wenig Hypericin oder ähnliche photosensibilisierenden Verbindungen enthalten, aber dennoch die bisher dem Hypericin zugeschriebene Wirksamkeit besitzen. Diese kann auf das Vorhandensein von Hyperforin 10 zurückgeführt werden.

15

Ferner ist bekannt, Hypericumöl (Johannisöl, *Oleum hyperici*) durch Extraktion von zerquetschten frischen Johanniskrautblüten mit einem fetten Öl wie Olivenöl, Sojaöl, Weizenkeimlingsöl oder Sonnenblumenöl herzustellen. Hypericumöl enthält variable Mengen an Hyperforin und eignet sich zur äußerlichen Behandlung von Wunden, insbesondere Brandwunden und Verschürfungen; vgl. P. Maisenbacher und K.-A. Kovar, *Planta Med.*, Bd. 58 (1992), 351 - 354 und J. Hözl, L. Demisch und S. Stock, *Planta Med.*, Bd. 55 (1989), 601 - 602.

20

Sowohl in der Droge als auch in üblichen Hypericumextrakten nimmt der Hyperforingehalt bei normaler Lagerung innerhalb weniger Monate drastisch ab bis zum Verschwinden der Substanz; vgl. Dissertation von P. Maisenbacher, Tübingen 1991, und Dissertation von R. Berghöfer, Marburg/L. 1987. In früheren Versuchen mit öligen Hypericumextrakten konnte die Stabilität hyperforinhaltiger Zubereitungen lediglich durch Lagerung unter Argon deutlich 25 verbessert werden; vgl. Dissertation von P. Maisenbacher, Tübingen 1991. Eine Stabilisierung durch Antioxidantien wie Butylhydroxytoluol (BHT) und Butylhydroxyanisol (BHA) gelang in diesen Extrakten nicht. Desgleichen bringen übliche Antioxidantien wie Oxynex LM und Oxynex 2004 keine Verbesserung der Stabilität. Bei Hypericumöl wird nach P. Maisenbacher, Dissertation, loc. cit., die beste Stabilität durch Verwendung von Octyldodecanol (Eutanol G) 30 als Extraktionsmittel erreicht; vgl. Dissertation P. Maisenbacher 1991, Seiten 151 - 154.

Hyperforinhaltige Hypericumextrakte können mit in der Pharmazie üblichen anorganischen oder organischen Lösungsmitteln oder deren Gemischen hergestellt werden (P. List und P.C. Schmidt, Technologie pflanzlicher Arzneizubereitungen, Wissensch. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1984).

5

In üblichen ethanolisch-wässrigen Hypericumextrakten und daraus hergestellten Fertigarzneimitteln ist, bezogen auf den Extrakt, in der Regel weniger als ca. 1 % Hyperforin enthalten. Nach Lagerung sinkt der Wert deutlich ab und geht je nach Lagerungsbedingungen gegen null. Man vermutet, daß Oxidationsprozesse für den Abbau des Hyperforins in der 10 Droe und im Extrakt verantwortlich sind.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Hyperforin enthaltende stabilisierte Extrakte aus Hypericum perforatum L. (Johanniskraut) bereitzustellen, in denen das Hyperforin über lange 15 Zeit stabil bleibt. Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist es, Verfahren zur Herstellung dieser stabilisierten Extrakte sowie diese enthaltende Arzneimittel bereitzustellen, in denen der Hyperforingehalt ebenfalls stabil bleibt.

20 Diese Aufgaben werden erfindungsgemäß durch die Extrakte gemäß den Patentansprüchen 1 bis 14, die pharmazeutischen Zubereitungen gemäß dem Patentanspruch 15, die Verfahren gemäß den Patentansprüchen 16 bis 26, sowie der Verwendung der pharmazeutischen Zubereitungen gemäß Patentanspruch 27 gelöst.

25 Die vorliegende Erfindung beruht unter anderem auf dem überraschenden Befund, daß durch bestimmte antioxidative und/oder sauerstoffbindende Stabilisatoren bzw. Reduktionsmittel, die in der Lage sind, Oxidantien wie z.B. Radikale, Peroxide, Luftsauerstoff etc. im Extrakt abzubauen und/oder den Abbau von Hyperforin zu hemmen, und gegebenenfalls Durchführung der Extraktion unter einem Inertgas wie Stickstoff und/oder Lichtausschluß und/oder eines in seinem Gehalt an freiem Sauerstoff stark verminderten Lösungsmittels, der so erhaltene Extrakt gegenüber einem unbehandelten Hypericumextrakt wesentlich länger stabil bleibt.

30 Dieser Extrakt kann im Gegensatz zu den Beobachtungen von R. Berghöfer und J. Hözl, loc. cit. auch aus einer getrockneten, gelagerten Droe stammen.

Ein in seinem Sauerstoffgehalt stark vermindertes Lösungsmittel kann durch physikalische Behandlung, z.B. Spülen mit einem Inertgas wie Stickstoff, hergestellt werden. Wird ein Hypericumextrakt erfindungsgemäß konserviert bzw. stabilisiert, insbesondere durch Zusatz eines Antioxidans und vorzugsweise unter Ausschluß von Licht und Luftsauerstoff hergestellt, bleibt das Hyperforin in diesem Extrakt lange Zeit praktisch stabil. Der Schutz vor Licht und Luftsauerstoff kann auch durch eine entsprechende pharmazeutische Formulierung erreicht werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung des stabilisierten Extraktes wird die frische oder vorzugsweise getrocknete Johanniskrautdroge mit wässrigem Methanol oder Ethanol extrahiert, dessen Sauerstoffgehalt durch physikalische Behandlung stark vermindert wurde. Der Extraktlösung wird entsprechend gegebenenfalls vorliegenden Oxidantien ein Antioxidationsmittel als Stabilisator zugesetzt und darin gelöst. Weitere Beispiele für bevorzugte Lösungsmittel zur Extraktion von Johanniskraut umfassen die Gruppe der niedrig siedenden Alkane mit etwa 5 bis 8 C-Atomen, z.B. Pentane, Hexane und Heptane, insbesondere n-Heptan, und flüssiges oder überkritisches Kohlendioxid. Der Ausdruck wässriges Methanol oder Ethanol bedeutet Methanol oder Ethanol mit einem Wassergehalt von vorzugsweise bis zu etwa 40 Vol.-%.

Spezielle Beispiele für bevorzugte antioxidative Stabilisatoren bzw. Antioxidationsmittel sind pharmakologisch verträgliche Substanzen, die in der Lage sind, den Abbau von Hyperforin zu hemmen und/oder im Extrakt oder Arzneimittel enthaltende Oxidantien zu reduzieren. Es sind dies insbesondere organische Thiolverbindungen, wie Cystein und Glutathion, sowie Ascorbinsäure und Derivate dieser Verbindungen wie die Fettsäureester der Ascorbinsäure, z.B. das Myristat, Palmitat und Stearat.

Die antioxidativen Stabilisatoren werden in einer zur Stabilisierung des Hyperforins ausreichenden Menge der Hypericum-Extraktlösung einverleibt. Im allgemeinen genügen Konzentrationen von 0,01 bis 5 % antioxidativer Stabilisator, bezogen auf den Hypericum-extrakt.

In einer anderen Ausführungsform wird ebenfalls wie vorstehend beschrieben verfahren, der Zusatz des Stabilisators aber erst nach der Trocknung der Extraktlösung, d.h. nach dem Entfernen des Lösungsmittels ausgeführt.

5 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird der antioxidative Stabilisator erst auf der Stufe der fertigen Arzneiform zusammen mit den anderen pharmazeutischen Hilfsstoffen zugesetzt.

Vorzugsweise werden alle Ausführungsformen unter Licht- und Sauerstoffausschluß durchgeführt.

10

Die erhaltenen Extrakte können zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, gegebenenfalls nach erneutem Zusatz eines Stabilisators, zu pharmazeutischen Zubereitungen wie Kapseln, Filmtabletten und Dragees verarbeitet werden.

15

Als pharmazeutische Hilfsstoffe werden übliche Füll-, Binde-, Spreng-, Schmier- und Überzugsmittel für Filmtabletten und Dragees sowie Öle und Fette als Füllmassen für Weichgelatinekapseln verwendet.

20

Die Erfindung wird anhand folgender nicht einschränkender Beispiele weiter erläutert. Prozentangaben beziehen sich auf das Gewicht, sofern nichts anderes angegeben ist. Als Inertgas (Schutzgas) wurde Stickstoff verwendet. Es kann jedoch auch ein anderes Inertgas wie Argon oder Krypton verwendet werden.

Beispiele 1 a) und 1 b) (Vergleichsbeispiele)

25

a)

1 kg Johanniskrautdroge wurde in einer Mühle fein gemahlen und mit 7 kg 70(v/v)%-igem Ethanol versetzt. Die Suspension aus 1 kg Droge und 7 kg Lösungsmittel wurde eine Stunde bei 55°C unter Inertgas intensiv gerührt. Sodann wurde der erhaltene Extrakt von der Droge mittels einer Zentrifuge getrennt. Der Drogenrückstand wurde ein zweites Mal in gleicher Weise mit 7 kg Lösungsmittel extrahiert. Die beiden Extraktlösungen wurden vereinigt, und mit einem Aliquot wurde der Trockenrückstand im Extrakt bestimmt. Der Extrakt wurde

schonend unter verminderter Druck auf einen Trockenrückstand von etwa 70 % konzentriert und bei 40°C unter verminderter Druck nachgetrocknet. Es wurden 0,42 kg Trockenextrakt erhalten. Der Gehalt an Hyperforin betrug 2,26 %, der Gehalt an Gesamthypericinen 0,27 %.

5 b)

Dieser Trockenextrakt aus Beispiel 1 a) wurde mittels Behandlung mit Polyvinylpyrrolidon (PVP) gemäß der Lehre der EP-A-0 599 307 von Hypericinen befreit. Der Hyperforingehalt betrug 2,96 %.

10 Beispiel 2

24 kg Johanniskrautdroge wurden in einer Mühle fein gemahlen und mit 156 kg 80(v/v)%-igem Methanol versetzt, das vorher mit Stickstoff durchspült worden war. Dieses Gemisch wurde anschließend eine Stunde bei 55 °C gerührt. Die erhaltene Extraktlösung wurde durch Zentrifugieren vom Drogenrückstand getrennt. Der Rückstand wurde nochmals in der gleichen Weise extrahiert. Beide Extraktlösungen wurden vereinigt und mit 1,0 Gew.-% Ascorbinsäure versetzt. Diese Lösung wurde während 15 Minuten gerührt. Dann wurde die Extraktlösung schonend unter verminderter Druck eingeengt auf einen Trockenrückstandsgehalt von 70 %. Danach wurde bei 40 °C unter verminderter Druck nachgetrocknet. Es resultierten 5,39 kg 20 stabilisierter Trockenextrakt mit einem Gehalt an Hyperforin von 3,2 %. Der Gesamthypericingehalt in diesem Extrakt betrug 0,48 %.

Beispiel 3

25 8 kg Johanniskrautdroge wurden in einer Mühle fein gemahlen und mit 56 kg 70(v/v)%-igem Ethanol versetzt. Zuvor wurde das eingesetzte Lösungsmittel mittels Inertgas-Spülen in seinem Sauerstoffgehalt vermindert. Die Suspension aus 8 kg Droge und 56 kg Lösungsmittel wurde eine Stunde bei 55°C unter Inertgas intensiv gerührt. Sodann wurde der erhaltene Extrakt von der Droge mittels einer Zentrifuge unter Inertbegasung mit Stickstoff als Inertgas getrennt. Der Drogenrückstand wurde ein zweites Mal in gleicher Weise extrahiert. Die beiden Extraktlösungen wurden vereinigt und mit 0,05 % L-Cystein versetzt. Die Lösung wurde 10 min intensiv unter Stickstoff als Inertgas gerührt und anschließend schonend unter

vermindertem Druck auf einen Trockenrückstandsgehalt von 70 % konzentriert und bei 40 °C unter verminderter Druck nachgetrocknet. Es wurden 2,524 kg stabilisierter Trockenextrakt mit einem Hyperforingehalt von 3,9 % erhalten. Der Gehalt an Gesamthypericin betrug 0,28%.

5 Beispiel 4

454 g fein geschnittenes frisches Johanniskraut wurden in einer Drogenpresse ausgepreßt. Dem Preßsaft (160 ml) wurden 1,5 g Ascorbinsäure zugesetzt und aufgelöst. Der Preßsaft wurde anschließend der ausgepreßten Droge wieder zugemischt. Dann wurden der feuchten Drogen 10 1 kg n-Heptan zugegeben. Das Gemisch wurde während 1 Stunde unter ständigem Rühren bei 50 °C unter Lichtausschluß extrahiert. Anschließend wurde über ein Seitz Supra 1500 Filter abgesaugt und der Drogenrückstand noch ein zweites Mal in der gleichen Weise extrahiert. Die vereinigten Extraktlösungen wurden am Rotationsverdampfer bei 35 °C unter Lichtschutz auf einen Trockenrückstandsgehalt von ca. 70 % konzentriert und schließlich gefriergetrocknet. Es 15 resultierte 9,11 g Trockenextrakt mit einem Gehalt an Hyperforin von 37,2 %.

Beispiel 5

515 g fein geschnittenes frisches Johanniskraut wurden in einer Drogenpresse ausgepreßt. Dem 20 Preßsaft (180 ml) wurden 1,7 g Ascorbinsäure zugesetzt und aufgelöst. Der Preßsaft wurde anschließend der ausgepreßten Droge wieder zugemischt. Dann wurde die feuchte Drogen in eine Hochdruckextraktionsanlage gegeben und bei 350 bar bei 40 °C mit Kohlendioxid extrahiert. Pro kg Drogen wurden 20 kg Kohlendioxid eingesetzt. Nach der Extraktion wurde der Druck auf 60 bar reduziert zwecks Abscheidung des Extraktes. Der Extrakt wurde der 25 Apparatur entnommen und durch Erhitzen auf ca. 60 °C vom mitextrahierten Wasser abgetrennt. Es resultierten 12,3 g Trockenextrakt mit einem Gehalt an Hyperforin von 43,1 %.

Beispiel 6

Prüfung der Hyperforin-Stabilität

5 In diesem Beispiel wurde der Hyperforingehalt (bestimmt mittels HPLC) eines Extraktes gemäß Beispiel 1 ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen und Zusätze bei der Herstellung mit erfindungsgemäß hergestellten Extrakten aus den Beispielen 2-5 verglichen. Die erfindungsgemäß hergestellten Extrakte wurden unter Stickstoff und Ausschluß von Licht bei Raumtemperatur gelagert. Die Ergebnisse sind in Tabelle I zusammengefaßt. Das Ergebnis
 10 zeigt bei den erfindungsgemäß hergestellten Extrakten einen nach 12 Monaten unveränderten Hyperforingehalt. Der Gehalt an Gesamthypericin in den gemäß Beispielen 1 bis 3 hergestellten Extrakten hat sich über den gleichen Zeitraum ebenfalls nicht verändert.

Tabelle I

Trockenextrakt	Hyperforin	Hyperforingehalt %		
		nach 13 Wochen	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
Beispiel	Ausgangsgehalt %			
Beispiel 1 a)	2,26	0,0	0,0	0,0
Beispiel 1 b)	2,96	0,0	0,0	0,0
Beispiel 2	3,2	3,2	3,17	3,15
Beispiel 3	3,90	3,90	3,88	3,85
Beispiel 4	37,2	37,2	36,5	36,1
Beispiel 5	43,1	43,1	43,0	42,4

Beispiel 7

Weichgelatinekapseln mit Hypericumextrakt

5 - Zusammensetzung

Hypericum-Trockenextrakt 300 mg
Ascorbinsäure 0,25 mg
Octyldodecanol 200 mg

10 Herstellung:

Als Trockenextrakt wurde der Extrakt von Beispiel 3 bzw. 4 verwendet.
Trockenextrakt und Ascorbinsäure wurden zusammen in Octyldodecanol dispergiert und unter Ausschluß von Luftsauerstoff zu Weichgelatinekapseln verarbeitet.

15

Beispiel 8

Filmtablette mit Hypericumextrakt

20 - Zusammensetzung

Hypericum-Trockenextrakt 300 mg
Cellulose 100 mg
modifizierte Stärke 90 mg
Na-Carboxymethylcellulose 30 mg
25 hochdisperzes Siliciumdioxid 5,0 mg
Ascorbinsäure 5,0 mg
Magnesiumstearat 5,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose-Überzug 20,0 mg

25

30 Herstellung:

Als Trockenextrakt wurde der Extrakt von Beispiel 3 verwendet.

Die Bestandteile wurden in einem Mischer trocken gemischt und direkt zu Tabletten verpreßt. Die erhaltenen Tabletten wurden mit einem Überzug aus Hydroxypropylmethylcellulose beschichtet.

5 Beispiel 9

Vergleich zwischen handelsüblichen Hypericumfertigarzneimitteln des deutschen Marktes (September 1995) und einem erfindungsgemäß hergestellten Fertigpräparat.

10 In diesem Beispiel wurden fünf im September 1995 im Handel befindliche Hypericumfertigarzneimittel auf ihren Gehalt an Hyperforin bezogen auf den im Präparat enthaltenen Extrakt untersucht und mit einem erfindungsgemäß hergestellten Fertigarzneimittel verglichen. Das Ergebnis ist in Tabelle II dargestellt. Es ist ersichtlich, daß das erfindungsgemäß hergestellte Präparat einen wesentlich höheren Hyperforingehalt aufweist, der auch nach 12 Monaten praktisch stabil bleibt.

15

Tabelle II

Präparat	Anteil an Hypericumextrakt [mg]	Gehalt an Hyperforin [%]
A	200	0,58
B	250	0,20
C	40	0,07
D	110	0,56
E	250	0,71
erfindungsgemäß hergestelltes Präparat nach Beispiel 3	300	3,9

Patentansprüche

1. Stabiler Extrakt aus Hypericum perforatum L. (Johanniskraut) mit einem Hyperforingehalt von mindestens 2 %, bezogen auf den Trockenextrakt, dadurch gekennzeichnet, daß das Hyperforin gegen Zerfall bzw. gegen Abbau stabil bzw. durch einen Stabilisator stabilisiert ist.

5 2. Stabiler Extrakt aus Hypericum perforatum L. (Johanniskraut) mit einem Hyperforingehalt von mindestens 2 %, erhältlich durch Zugabe eines Stabilisators aus der Gruppe der organischen Thiolverbindungen, Ascorbinsäure und deren Derivaten und durch Extraktion der frischen oder getrockneten Johanniskraut-Droge mit einem pharmazeutisch üblichen anorganischen oder organischen Lösungsmittel oder mit deren Gemischen, ausgenommen ölige Extraktionsmittel.

15

3. Stabiler Extrakt aus Hypericum perforatum L. nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch einen Hyperforingehalt von mindestens 3%.

20 4. Stabiler Extrakt aus Hypericum perforatum L. nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch einen Hyperforingehalt von mindestens 5%.

5. Stabiler Extrakt aus Hypericum perforatum L. nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch einen Hyperforingehalt von mindestens 20%.

25 6. Stabiler Extrakt nach einem der Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Stabilisator in einer Konzentration von 0,01 % bis 5 %, vorzugsweise 0,2 % bis 1 %, bezogen auf den Extrakt, vorliegt.

30 7. Stabiler Extrakt nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Stabilisator Cystein ist.

8. Stabiler Extrakt nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Stabilisator Glutathion ist.
9. Stabiler Extrakt nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Stabilisator Ascorbinsäure ist.
10. Stabiler Extrakt nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Stabilisator ein Fettsäureester der Ascorbinsäure ist.
- 10 11. Stabiler Extrakt nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel wäßriges Ethanol verwendet wird.
12. Stabiler Extrakt nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel wäßriges Methanol verwendet wird.
- 15 13. Stabiler Extrakt nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel n-Heptan verwendet wird.
14. Stabiler Extrakt nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel flüssiges oder überkritisches Kohlendioxid verwendet wird.
- 20 15. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend einen Extrakt nach einem der Ansprüche 1 bis 14, und übliche, pharmazeutische Hilfsstoffe.
- 25 16. Verfahren zur Herstellung eines stabilen Hypericum-Extraktes, bei dem eine entsprechend ausgewählte frische oder getrocknete Johanniskraut-Droge mit einem pharmazeutisch üblichen anorganischen oder organischen Lösungsmittel oder deren Gemischen, ausgenommen ölige Extraktionsmittel, extrahiert wird und bei dem ein Stabilisator aus der Gruppe der organischen Thiolverbindungen, Ascorbinsäure und deren Derivate wahlweise während oder nach der Herstellung des Extraktes zugegeben wird und aus dem so erhaltenen Flüssigextrakt ein Trockenextrakt gewonnen wird.
- 30

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß als Stabilisator Cystein verwendet wird.
18. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß als Stabilisator Glutathion verwendet wird.
5
19. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß als Stabilisator Ascorbinsäure verwendet wird.
- 10 20. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß als Stabilisator ein Fettsäureester der Ascorbinsäure verwendet wird.
- 15 21. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Stabilisator in einer Konzentration von 0,01 % bis 5 %, vorzugsweise 0,2 % bis 1 %, bezogen auf den Extrakt, zugesetzt wird.
- 20 22. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß mit einem Lösungsmittel extrahiert wird, dessen Gehalt an freiem Sauerstoff niedrig ist oder stark vermindert worden ist.
- 25 23. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß zur Extraktion als Lösungsmittel wäßriges Ethanol oder wäßriges Methanol oder ein Alkan mit etwa 5 bis 8 C-Atomen oder flüssiges oder überkritisches Kohlendioxid verwendet wird.
24. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß das Stabilisierungsmittel nach der Trocknung der Extraktionslösung zugesetzt wird.
- 30 25. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Stabilisator erst auf der Stufe der fertigen Arzneiform zusammen mit den üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen zugesetzt wird.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß es unter Licht- und/oder Sauerstoffausschluß durchgeführt wird.
27. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung nach Anspruch 15 zur Behandlung von Depressionen und psychovegetativen Erkrankungen.

5

Stable Extract Of Hypericum Perforatum L., Processes For Its Preparation
And Pharmaceutical Compositions

5

It is proved by pharmacological and clinical trials that extracts of St. John's wort (extracts of Hypericum) can be successfully used in case of light to moderately severe depressions. The mild anti-depressive overall effect could not be exactly assigned to one or several components; cf. J. Hödl, S. Sattler and H. Schütt, Johanniskraut: Eine Alternative zu synthetischen 10 Antidepressiva (St. Johns wort: an alternative to synthetic antidepressants), *Pharmazeutische Zeitung*, No. 46, 139. Jahrgang, 17. November 1994, pages 3959-3977. However, recently there are stronger hints that Hyperforin provides a considerable contribution to achieve effectiveness (EP-A-0 599 307).

15

The crude herbal drug consists of the aerial parts of Hypericum perforatum L. The components of Hypericum perforatum L. are among others Hypericin and Hyperforin; cf. J. Hödl et al., see above.

20

The preparation of extracts of Hypericum with an enriched content of Hypericin is described in DE-PS- 1 569 849 as well as in S. Niesel and H. Schilcher in *Arch. Pharm.*, Vol. 323 (1990), page 755.

25

From R. Berghöfer and J. Hödl, *Deutsche Apothekerzeitung*, Vol. 126, No. 47 (1986) pages 2569-2573, it is known that Hyperforin in extracts from stored crude herbal drugs is already completely degraded after one week whilst it should be more stable in the extract of fresh plants. These authors assume that fresh plants contain a stabilizer for Hyperforin.

30

J. Hödl et al., *Planta Med.*, Vol. 55 (1989) pages 601-602 report about Hypericum oil and assume a correlation between the concentration of Hypericin and the peroxide value. Hypericum oil products exposed to the sun light show different peroxide values. But according to J. Hödl et al., there is no relation between the peroxide value and the concentration of Hypericin.

Vision für
PCT-Staaten
(+ neue Ansprüche +
neue Zusammensetzung
+ neue Seiten 3+4)

P. Maisenbacher and K.-A. Kovar report in *Planta Med.*, Vol. 58, (1992), pages 351 to 354 about the stability of Hypericum oil. This oil also contained Hyperforin which was degraded within a few weeks.

5 From EP-A- 0 599 307 (corresponding to DE-OS 4 239 959) extracts of Hypericum and processes for its preparation are known which contain as less as possible Hypericin and similar photosensitising compounds but nevertheless show the effectiveness that was formerly thought to result from Hypericin. The effectiveness can be explained by the presence of Hyperforin.

10 Furthermore, it is known to prepare Hypericum oil (oil of St. John's wort; *Oleum hyperici*) by extraction of crushed (mashed) fresh flowers of St. John's wort with a fatty oil such as olive oil, soya-bean oil, wheat germ oil or sunflower seed oil. Hypericum oil contains variable amounts of Hyperforin and is useful for the topical treatment of wounds, in particular burns and abrasions; cf. P. Maisenbacher and K.-A. Kovar, *Planta Med.*, Vol. 58 (1992), pages 351-15 354 and J. Hözl, L. Demisch and S. Stock, *Planta Med.*, Vol. 55 (1989), pages 601-602.

20 As well in the drug as in conventional extracts of Hypericum the content of Hyperforin decreases dramatically until the disappearance of the substance within a few months on conventional storage; cf. Ph.D. thesis of P. Maisenbacher, Tübingen 1991 and the Ph.D. thesis of R. Berghöfer, Marburg /L. 1987. In earlier experiments with oily extracts of Hypericum the stability of compositions containing Hyperforin could only be improved in a better way by storage under Argon; cf. Ph.D. thesis of P. Maisenbacher, see above. A stabilisation with anti-oxidants such as butylhydroxytoluene (BHT) and butylhydroxyanisole (BHA) was not achieved in these extracts. Moreover, conventional anti-oxidants such as Oxynex LM and 25 Oxynex 2004 do also not improve the stability. In case of Hypericum oil the best stability is achieved (according to P. Maisenbacher's Ph.D. thesis) by use of octyldodecanol (Eutanol G) as an extraction agent.; cf. see P. Maisenbacher's Ph.D. thesis, pages 151-154.

30 Extracts of Hypericum containing Hyperforin can be prepared with pharmaceutically conventional anorganic or organic solvents or mixtures thereof (P. List and P. C. Schmidt, Technologie pflanzlicher Arzneizubereitungen, Wissensch. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1984).

Conventional aqueous ethanolic extracts of Hypericum and finished pharmaceutical compositions prepared thereof usually contain less than about 1 % Hyperforin (based on the extract). After the storage the value obviously decreases and moves towards zero depending on the individual storage conditions. One assumes that processes of oxidation are responsible for the degradation of the Hyperforin in the crude herbal drug and the extract.

The technical problem of the present invention is to provide improved Hyperforin-containing stabilized extracts of Hypericum perforatum L. (St. John's wort) in which the Hyperforin remains stable over a long period of time. It is a further technical problem of the invention to provide a process for the preparation of these stabilized extracts as well as to provide pharmaceutical compositions containing these stabilized extracts in which the Hyperforin content also remains stable.

According to the present invention these technical problems are solved by extracts according to claims 1 to 8, by the process according to claims 9 to 21 as well as by the pharmaceutical composition according to claim 22.

The present invention is based inter alia on the unexpected result that an extract of Hypericum with certain anti-oxidant and/or oxygen binding stabilizers or reducing agents, which are able to degrade oxidants such as radicals, peroxides, atmospheric oxygen etc. and/or to inhibit the degradation of Hyperforin, and optionally carrying out the extraction under inert gas such as nitrogen and/or exclusion of light and/or with a solvent with a highly reduced oxygen content, is essentially longer stable than an untreated extract of Hypericum. This extract can be derived contrary to the obsevations made by R. Berghöfer and J. Hözl (see above) from a dried and stored crude herbal drug.

A solvent with a highly reduced oxygen content can be prepared by physical treatment such as rinsing with an inert gas such as nitrogen. In case the extract of Hypericum is preserved or stabilized according to the present invention, in particular by addition of an anti-oxidant and preferably by exclusion of light and atmospheric oxygen, then the Hyperforin in this extract remains essentially stable for a long time. The protection against light and atmospheric oxygen can also be achieved by a corresponding pharmaceutical formulation.

In a preferred embodiment of the process of the present invention for the preparation of the stabilized extracts the fresh or preferably dried drug of St. John's wort is extracted with aqueous methanol or ethanol, the oxygen content of which was highly reduced by physical treatment. To the extract solution an anti-oxidant agent as a stabilizer is added and dissolved 5 therein because of possibly present oxidants. Further examples for preferred solvents for the extraction of St. John's wort comprise the group of alkanes with low boiling points having about 5 to 8 carbon atoms such as pentanes, hexanes and heptanes, in particular n-heptan, and liquid or supercritical carbon dioxid. The term "aqueous methanol or ethanol" denotes methanol or ethanol having a water content of preferably up to about 40% by volume.

10

15

20

25

30

Particular examples for preferred anti-oxidant stabilizers or anti-oxidant agents are pharmacologically acceptable substances, able to inhibit the degradation of Hyperforin and/or to reduce oxidants in the extract or the pharmaceutical composition. Particular examples are substances selected from the group of organic thiol compounds, such as cysteine and glutathione, as well as ascorbic acid and derivates thereof such as the fatty acid esters of ascorbic acid, such as the myristate, palmitate and stearate.

The anti-oxidant stabilizers are added to the extract solution of Hypericum in an amount sufficient to stabilize the Hyperforin. In general concentrations from 0,01 to 5 % anti-oxidant stabilizer based on the extract of Hypericum are sufficient.

In a further embodiment it will be proceeded as described above but the addition of the stabilizer is carried out at the stage after drying the extract solution, i.e. after stripping off the solvent.

In a further preferred embodiment of the invention the anti-oxidant stabilizer is added, at the stage of the finished pharmaceutical product, together with other pharmaceutical additives.

Preferably all embodiments are carried out under the exclusion of light and oxygen.

The obtained extracts can be processed together with conventional pharmaceutical additives, optionally after adding again a stabilizer to pharmaceutical compositions, such as capsules, tablets and coated tablets.

Pharmaceutical additives are fillers, binding agents, disintegrants, lubricants and coating agents for film tablets and coated tablets, as well as oils and fats as fillers for soft gelatin capsules.

5 The present invention is explained by means of the following examples which are not intended to limit the scope of the present invention. Percentages are percents by weight if not otherwise stated. Nitrogen was used as an inert gas (protective gas). It should be noted that also other inert gases, such as argon or krypton can be used.

10 Examples 1 a) and 1 b) (Comparison examples)

a)

15 1 kg crude herbal drug of St. John's wort was finely milled in a mill and 7 kg 70(v/v)% ethanol was added. The suspension of 1 kg crude herbal drug and 7 kg solvent was intensively stirred at 55 °C for one hour under inert gas. Then the resulting extract was separated from the crude herbal drug by means of centrifugation. The residue of the drug was accordingly extracted for 20 a second time with 7 kg solvent. The two extract solutions were combined and the dry residue in the extract was determined with an aliquot. The extract was gently concentrated under reduced pressure to a dry residue content of about 70 % and again dried at 40 °C under reduced pressure. 0.42 kg dry extract was obtained. The Hyperforin content was 2.26% and the content of total Hypericin was 0.27 %.

b)

25

The dry extract of Example 1 a) was further processed according to the teaching of EP-A-0 599 307 by treatment with polyvinylpyrrolidon (PVP) to remove selectively Hypericines. The Hyperforin content was 2.96 %.

30 Example 2

24 kg crude herbal drug of St. John's wort was milled in a mill and 156 kg 80(v/v)% methanol was added, which was rinsed with nitrogen before. This mixture was then stirred for one hour at 55°C. The obtained extract solution was separated from the drug residue by means of

centrifugation. The residue of the drug was accordingly extracted for a second time. The two extract solutions were combined and 1.0 % by weight ascorbic acid was added. This solution was stirred for 15 minutes. Then the extract solution gently was concentrated to a dry residue content of 70 % and then again dried at 40 °C under reduced pressure. 5.39 kg stabilized dry extract with a Hyperforin content of 3.2 % was obtained. The content of total Hypericin in this extract was 0.48 %.

Example 3

10 8 kg crude herbal drug of St. John's wort was finely milled in a mill and 56 kg 70(v/v)% ethanol was added. The oxygen content of the used solvent was reduced before by means of rinsing with inert gas. The suspension of 8 kg crude herbal drug and 56 kg solvent was intensively stirred under inert gas at 55°C for one hour. Then the obtained extract was separated from the drug by means of centrifugation while rinsing with nitrogen as an inert gas.

15 The drug residue was extracted a second time in the same manner. The two extract solutions were combined and 0.05% L-cysteine was added. The solution was intensively stirred for 10 minutes under nitrogen as inert gas and was then gently concentrated under reduced pressure to a dry residue content of 70 % and again dried at 40° C under reduced pressure. 2.524 kg stabilized dry extract with a Hyperforin content of 3.9 % was obtained. The content of total

20 Hypericines was 0.28%.

Example 4

25 454 g finely cut, fresh St. John's wort was squeezed out in a drug squeezer. 1.5 g ascorbic acid was added to the squeezed liquor (160ml) and dissolved. The squeezed liquor was then again added to the squeezed drug. Then 1 kg n-heptan was added to the moist drug. The mixture was then extracted during one hour by permanent stirring at 50°C under exclusion of light. Then the mixture was sucked off by means of a Seitz Supra 1500 Filter and the drug residue was extracted a second time in the same manner. The combined extract solutions were

30 concentrated by means of a rotary evaporator at 35°C under exclusion of light to a dry residue content of about 70% and than freeze-dried. 9.11 g dry extract was obtained with a Hyperforin content of 37.2 %.

Example 5

515 g finely cut, fresh St. John's wort was squeezed out in a drug squeezer. 1.7 g ascorbic acid was added to the squeezed liquor (180ml) and dissolved. The squeezed liquor was then again added to the squeezed drug. Then the moist drug was delivered into a high-pressure-extraction unit and extracted under 350 bar at 40°C with carbon dioxide. Per kg drug 20 kg carbon dioxide was used. After the extraction, the pressure was reduced to 60 bar in order to separate the extract. The extract was removed from the unit and separated from co-extracted water by means of heating to about 60 °C. 12.3 g dry extract with a Hyperforin content of 43.1 % was obtained.

10

Example 6

Checking the stability of Hyperforin.

15

In this example the Hyperforin content (measured by HPLC) of an extract according to Example 1 without particular precautionary measures and additions during the preparation was compared with extracts prepared according to Examples 2 to 5 of this invention. The extracts prepared in accordance with the present invention were stored under nitrogen and exclusion of light at room temperature. The results are summarized in Table I. The result shows a substantially unchanged Hyperforin content of the extracts prepared in accordance with the present invention after 12 months. The content of total Hypericines in the extracts prepared according to Example 1 to 3 also did not change in this period of time.

20

Table I

Dry Extract	Hyperforin	Hyperforin content %			
		Initial content %	After 13 weeks	After 6 months	After 12 months
Example 1 a)	2.26		0.0	0.0	0.0
Example 1 b)	2.96		0.0	0.0	0.0
Example 2	3.2		3.2	3.17	3.15
Example 3	3.90		3.90	3.88	3.85
Example 4	37.2		37.2	36.5	36.1
Example 5	43.1		43.1	43.0	42.4

Example 7

Soft-gelatine capsules with an extract of Hypericum.

5

- Composition:

dry extract of Hypericum 300 mg.
ascorbic acid 0.25 mg.
octyldodecanol 200 mg

10

Preparation:

The extract of Examples 3 and 4 respectively, was used as dry extract.

The dry extract and ascorbic acid were dispersed together in octyldodecanol and processed
15 under exclusion of atmospheric oxygen to soft-gelatine capsules.

Example 8

Film tablet with extract of Hypericum.

20

- Composition:

dry extract of Hypericum 300 mg
cellulose 100 mg
modified starch 90 mg
25 Na-carboxymethylcellulose 30 mg
highly dispersed siliciumdioxid 5.0 mg
ascorbic acid 5.0 mg
magnesium stearate 5.0 mg
hydroxypropylmethylcellulose-coating 20.0 mg

30

Preparation:

The extract of Example 3 was used as dry extract.

The components were mixed in dry condition in a mixer and were directly pressed into tablets. The obtained tablets were coated with a coating of hydroxypropylmethylcellulose.

Example 9

5

Comparison between commercially available (German market, September 1995) finished pharmaceutical compositions of Hypericum and a finished pharmaceutical composition in accordance with the present invention.

10 In this example five finished pharmaceutical compositions of Hypericum, which were available on the German market in September 1995, were examined with respect of their Hyperforin content based on the extract contained in the preparation and were compared with the finished pharmaceutical composition prepared in accordance with the present invention. The results are shown in Table II. It is obvious that the pharmaceutical composition prepared in accordance
15 with the present invention has a substantially higher Hyperforin content, which remains substantially stable even after 12 months.

Table II

Composition	Parts of Hypericum extract [mg]	Contents of Hyperforin [%]
A	200	0.58
B	250	0.20
C	40	0.07
D	110	0.56
E	250	0.71
Composition prepared in accordance with the invention according to example 3	300	3.9

CLAIMS

1. Stable extract of *Hypericum perforatum* L. (St. John's wort) containing Hyperforin, characterized in that the Hyperforin is stabilized against decomposition or degradation by means of a stabilizer selected from the group consisting of anti-oxidant and oxygen binding stabilizers and reducing agents.
2. Stable extract according to claim 1, characterized by a content of a stabilizer selected from the group of organic thiol compounds and ascorbic acid and derivatives thereof in an amount sufficient for stabilizing the Hyperforin.
3. Stable extract according to claim 1, characterized in that the stabilizer is present in a concentration of 0.01% to 5%, based on the extract.
4. Stable extract according to claim 1, characterized in that the stabilizer is present in a concentration of 0.2% to 1%, based on the extract.
5. Stable extract according to claim 1, characterized in that the stabilizer is cysteine.
6. Stable extract according to claim 1, characterized in that the stabilizer is glutathione.
7. Stable extract according to claim 1, characterized in that the stabilizer is ascorbic acid.
8. Stable extract according to claim 1, characterized in that the stabilizer is a fatty acid ester of ascorbic acid.
9. Process for the preparation of a stable Hyperforin-containing extract wherein a crude herbal drug (*Hypericum perforatum* L.) is extracted with pharmaceutical conventional

anorganic or organic solvents or mixtures thereof, with the proviso that the solvents are no oily extraction agents and wherein a stabilizer selected from the group of organic thiol compounds, ascorbic acid and derivatives thereof is added, optionally during or after the preparation of the extract, in an amount sufficient for stabilizing the Hyperforin and wherein a dry extract is obtained from the thus obtained liquid extract.

10. Process according to claim 9, characterized in that a fresh crude herbal drug (*Hypericum perforatum L.*) is extracted.

11. Process according to claim 9, characterized in that a dried crude herbal drug (*Hypericum perforatum L.*) is extracted.

12. Process according to claim 9, characterized in that cysteine is used as stabilizer.

13. Process according to claim 9, characterized in that glutathione is used as stabilizer.

14. Process according to claim 9, characterized in that ascorbic acid is used as stabilizer.

15. Process according to claim 9, characterized in that a fatty acid ester of ascorbic acid is used as stabilizer.

16. Process according to claim 9, characterized in that the stabilizer is added in a concentration of 0.01% to 5%, preferably 0.2% to 1%, based on the extract.

17. Process according to claim 9, characterized in that a solvent is used for extraction, the oxygen content of which is low or was considerably reduced.

18. Process according to claim 9, characterized in that a solvent is used for extraction selected from the group of aqueous ethanol, aqueous methanol, alkane having about 5-8 C-atoms, and liquid or supercritical carbon dioxide.

19. Process according to claim 9, characterized in that the stabilizer is added after drying the extract solution.

20. Process according to claim 9, characterized in that the stabilizer is added only at the stage of the finished pharmaceutical composition together with conventional pharmaceutical additives.
21. Process according to claim 9, characterized in that the process is carried out by excluding light and/or oxygen.
22. Pharmaceutical composition containing an extract according to any of claims 1 to 8 and conventional pharmaceutical additives for the treatment of depressions and psychovegetative disorders.

DR. WILMAR SCHWABE GMBH & CO.

ABSTRACT

Stable Extract of Hypericum Perforatum L., Processes for its Preparation and Pharmaceutical Compositions

Described is an improved extract of *Hypericum perforatum* L. (St. John's wort) containing Hyperforin, in which the Hyperforin is stabilized against decomposition or degradation by means of a stabilizer.